

Aminopyridine compounds.

Publication number: JP5294935 (A)

Publication date: 1993-11-09

Inventor(s): TAKEMOTO TADAHIRO; EDA MASAHIRO; HIHARA MITSUTOSHI; OKADA TAKEHIRO; SAKASHITA HIROSHI; EIRAKU MIYUKI; FUKAYA TSUTOMU; NAKAMURA NORIFUMI; SUGIURA MASANORI; MATSUNO SUMIO; AIDA MASAKI; EBISU HAJIME; UCHIDA YASUYOSHI +

Applicant(s): GREEN CROSS CORP +

Classification:

- international: **A61K31/44; A61K31/4406; A61K31/4427; A61K31/495; A61P9/08; A61P9/10; A61P9/12; C07D213/75; C07D213/76; C07D213/77; C07D213/81; C07D213/84; C07D213/89; C07D401/04; C07D401/12; C07D405/12; C07D413/12; A61K31/44; A61K31/4406; A61K31/4427; A61K31/495; A61P9/00; C07D213/00; C07D401/00; C07D405/00; C07D413/00; (IPC1-7): A61K31/44; A61K31/495; C07D213/75; C07D213/76; C07D213/77; C07D213/81; C07D213/84; C07D213/89; C07D401/04; C07D401/12; C07D213/00; C07D233/00; C07D401/04; C07D207/00; C07D213/00; C07D401/12**

- European: **C07D213/75; C07D213/76; C07D213/77; C07D213/81; C07D213/84; C07D213/89; C07D405/12; C07D413/10**

Application number: JP19920040311 19920129

Priority number(s): JP19910076777 19910315

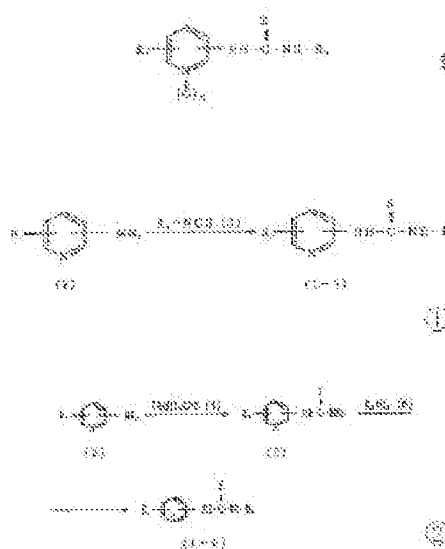
Also published as:

EP0503627 (A1)
US5262415 (A)
CA2062672 (A1)

Abstract of JP 5294935 (A)

PURPOSE:To obtain a new aminopyridine-based compound useful as a medicine for cardiovascular system, especially a therapeutic agent for hypertension, having high and durable antihypertensive action, telangiectatic action, coronary vasodilating action, cerebrovascular vasodilating action, etc., and slight side effects.

CONSTITUTION:A compound of formula I ((n) is 0 or 1; Z is S, O, NCN or CHNO₂; R₁ is CN, NR₃R₄, CONR₃R₄, NHNR₃R₄, NHCONHR₃, NHSO₂R₃ or SR₃; R₂ to R₄ are H, alkyl or cycloalkyl which may be substituted and R₃ to R₄ are aryl, acyl which may be substituted, alkoxycarbonyl, etc.) or its acid addition salt such as (4-amino-3-pyridyl)thiourea hydrochloride. A compound of formula 1-1 among the compound is produced by reacting a compound of formula 2 with a compound of formula 3 and a compound of formula 1-2 (Z is NCN or CHNO₂) is produced by reacting a compound of formula 2 with a compound of formula 4 and reacting the obtained compound of formula 5 with a compound of formula 6.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-294935

(43)公開日 平成5年(1993)11月9日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 213/75				
213/76				
213/77				
213/81				
213/84	Z			

審査請求 未請求 請求項の数1(全 28 頁) 最終頁に続く

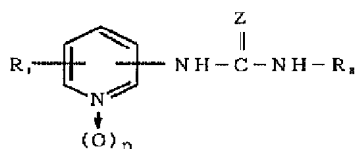
(21)出願番号	特願平4-40311	(71)出願人	000137764 株式会社ミドリ十字 大阪府大阪市中央区今橋1丁目3番3号
(22)出願日	平成4年(1992)1月29日	(72)発明者	竹本 忠弘 枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社 ミドリ十字中央研究所内
(31)優先権主張番号	特願平3-76777	(72)発明者	江田 昌弘 枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社 ミドリ十字中央研究所内
(32)優先日	平3(1991)3月15日	(72)発明者	日原 充淑 枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社 ミドリ十字中央研究所内
(33)優先権主張国	日本(JP)	(74)代理人	弁理士 廣瀬 孝美

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アミノピリジン系化合物

(57)【要約】 (修正有)

【構成】 一般式(1)で表わされるアミノピリジン系化合物又はその酸付加塩。



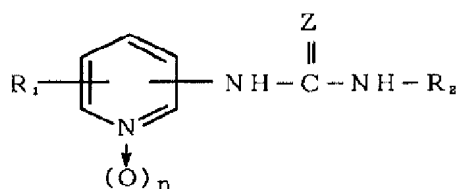
(式中、nは0又は1を；ZはS、O、NCN又はCHNO₂を；R₁はCN、NR₃R₄、CONR₃R₄、NHN R₃R₄、NHCONHR₃、NH SO₂R₃又はSR₃を；R₂はH、(置換)アルキル又はシクロアルキルを；R₃及びR₄は、H、(置換)アルキル、シクロアルキル、アリール等を示す。)

【効果】 一般式(1)の化合物は強力かつ持続性の血圧降下作用、末梢血管拡張作用、冠動脈拡張作用、脳血管拡張作用等を有し、且つ副作用が少ないという特長を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



(式中、nは0又は1を示す。ZはS、O、NCN又はCHNO₂を示す。R₁はCN、NR₃R₄、CONR₃R₄、NHNHNR₃R₄、NHCONHR₃、NHOSO₂R₃又はSR₃を示す。R₂はH、置換されていてもよいアルキル又はシクロアルキルを示す。R₃及びR₄は、同一又は異なって、各々、H、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アリール、置換されていてもよいアシル又はアルコキシカルボニルを示し、またR₃及びR₄は結合する窒素原子と共に他のヘテロ原子を介し又は介することなしにヘテロ環を形成してもよい。)で表わされるアミノピリジン系化合物又はその酸付加塩。

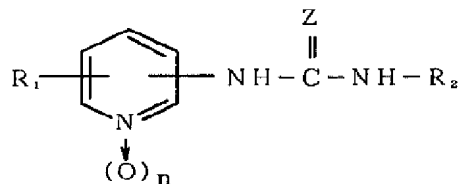
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は循環器用剤として有用な新規化合物であるアミノピリジン系化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】循環器用剤、特に高血圧治療剤としては各種の化合物が市販され、また開発されつつある。ところで最近、カリウムチャンネルオープナーという新しい機序に基づく循環器疾患の治療の可能性が示唆されており、この理論に基づき、各種研究がなされるようになって



(1)

【0006】(式中、nは0又は1を示す。ZはS、O、NCN又はCHNO₂を示す。R₁はCN、NR₃R₄、CONR₃R₄、NHNHNR₃R₄、NHCONHR₃、NHOSO₂R₃又はSR₃を示す。R₂はH、置換されていてもよいアルキル又はシクロアルキルを示す。R₃及びR₄は、同一又は異なって、各々、H、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アリール、置換されていてもよいアシル又はアルコキシカルボニルを示し、またR₃及びR₄は結合する窒素原子と共に他のヘテロ原子を介し又は介することなしにヘテロ環を形成してもよい。)で表わされるアミノピリジン系化合物又はその酸付加塩に関する。

【0007】本発明中、アルキルとしては低級アルキルが好ましく、炭素数1～7のアルキルが好ましい。直鎖

た。その代表例がN-ピリジル-N'-シアノグアニジン骨格を有するピナシジル[N'-シアノ-N-4-ピリジル-N'-(1,2,2-トリメチルプロピル)グアニジン]とベンゾピラン骨格を有するクロマカリン[(+,-)-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-2H-ベンゾ(b)ピラン-3-オール]である。しかし、ピナシジル及びクロマカリンともに必ずしも充分な薬理作用と副作用の軽減を充たしているとは現状では言えない。特にピナシジルの場合、体液貯留という副作用があり、浮腫、血管性頭痛、心悸亢進(動悸)等の問題が残っている。こうした課題のために、さらに薬理効果等の改善された新しい化合物の研究が進みつつある。このような化合物として、N-アルキル-N'-ピリジル-チオウレアやN-アルキル-N'-ピリジル-N'-シアノグアニジン(特開昭51-86474号、同52-83573号等)、N-置換-N-アリール-チオウレアやN-置換-N-アリール-N'-シアノグアニジン(特開平2-91057号、同2-290841号等)が報告されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは上記事情に鑑み、各種研究を重ねた結果、従来より公知の化合物であるピナシジルをはじめ、他の構造類似の化合物に比べて、薬理作用に優れ乃至は副作用を抑えた新規化合物を合成することに成功し、本発明を完成した。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は一般式

【0005】

【化2】

型、分岐型のいずれでもよく、具体的にはメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、1,2,2-トリメチルプロピル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルプロピル等が例示される。R₂において、好ましくは分岐型のアルキル、1,2,2-トリメチルプロピル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルプロピル等がよい。また、アルキルは水酸基、アミノ基等で置換されていてもよい。

【0008】シクロアルキルとしては炭素数5～10のシクロアルキルが好ましい。シクロアルキルには、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等で例示されるモノシクロアルキルの他に、ビスシクロアルキル、トリシクロアルキル、ポリシクロアルキル等も包含さ

れ、ビスクロアルキルとしてはノルボルニル、ピナニル、ビスクロ〔2, 2, 2〕オクチル等、トリシクロアルキル及びポリシクロアルキルとしてはアダマンチル等が例示される。なお、シクロアルキルはアルキル基等で置換されていてもよい。R₂において、好ましくは、シクロアルキルや、ノルボルニル、ピナニル、ビスクロ〔2, 2, 2〕オクチル等で例示されるビスクロアルキルがよい。アリールとしてはフェニル、ナフチル等が例示される。アリールは、アルキル、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ等で置換されていてもよい。

【0009】アシルとしては脂肪族アシル及び芳香族アシルのいずれでもよい。アシルが脂肪族アシルの場合は低級アシルであることが好ましく、炭素数2〜5のアシルがより好ましい。直鎖型、分岐型のいずれでもよく、具体的にはアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ヒバロイル等が例示される。アシルは、アミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、カルボキシ、ヘテロ環基等で置換されていてもよく、低級アルコキシカルボニルアミノの低級アルコキシカルボニル部分及びヘテロ環基としては後記のものが例示される。かかる置換基を有するアシルとしては、例えば、グリシル、アラニル、バリル、プロリル、メチオニル、アスパルチル、グルタミル、ヒスチジル、N-エトキシカルボニルアラニル、N-tert-ブトキシカルボニルアラニル等が例示される。また、芳香族アシルとしてはベンゾイル、ナフトイル、トルオイル等が例示される。

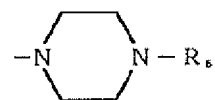
【0010】アルコキシカルボニルとしては、アルコキシ部分が低級アルコキシであるアルコキシカルボニルが好ましく、炭素数1〜4のアルコキシであることがより好ましい。当該アルコキシ部分は直鎖型、分岐型のいずれでもよい。具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等が例示される。また、アルコキシ部分は芳香族アルコキシであってもよい。アルコキシ部分が芳香族アルコキシであるアルコキシカルボニルとしては、具体的には、ベンジルオキシカルボニル等が例示される。

【0011】また、R₃、R₄及びそれらが結合する窒素原子で形成されるヘテロ環としては、R₃とR₄でアルキレン又はアルケニレンを構成して形成されるヘテロ環が挙げられる。当該アルキレンとしては炭素数1〜4のア

ルキレンであることが好ましく、直鎖型、分岐型のいずれでもよい。具体的にはメチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、1, 2-ジメチルエチレン等が例示される。また、アルケニレンとしては、1-ブテニレン、1, 3-ブタジエニレンなどが例示される。これらのヘテロ環基の具体例としては、例えば、ピロリジニル、ピペリジノ、ピロリニル、ピロリル等が挙げられる。また、R₃、R₄及びそれらが結合する窒素原子と共にヘテロ原子（例えば、窒素、酸素、硫黄等）を介してヘテロ環を形成してもよく、これらのヘテロ環基としては、例えば、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリル、ピラゾリジニル等が挙げられる。特に、イミダゾリル又は一般式

【0012】

【化3】



【0013】（式中、R₅はH、アルキル、シクロアルキル、アシル、アリール又はアルコキシカルボニルを示す）で表わされる基が好ましい。R₅のアルキル、シクロアルキル、アシル、アリール及びアルコキシカルボニルとしては前記の置換基が例示される。

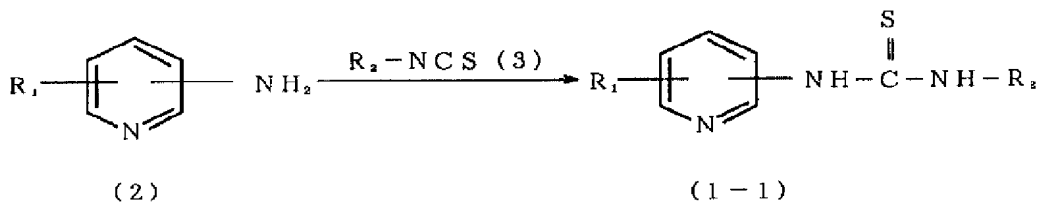
【0014】置換基R₁と置換基-NH-C(=Z)-NHR₂のピリジン骨格に対する結合位置の組合せとしては、（6位，3位）若しくは（2位，5位）の組合せ、又は（4位，3位）若しくは（4位，5位）の組合せが好ましい。なお、本発明のアミノピリジン系化合物が分子内に不斉炭素を有する場合、当該不斉炭素に基づく光学異性体、それらの混合物の全てを本発明は包含する。

【0015】本発明化合物は種々の方法により合成することができるが、例えば、以下のような製法により調製することができる。

反応工程式-1 （ZがSの場合）

【0016】

【化4】



【0017】（式中、R₁及びR₂は前記と同じ定義）一般式（1-1）の化合物は、一般式（2）の化合物と一般式（3）の化合物を反応させることにより得られる。この反応は、通常、溶媒中で行なわれ、溶媒としては、

反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、何れの溶媒も使用することができ、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等

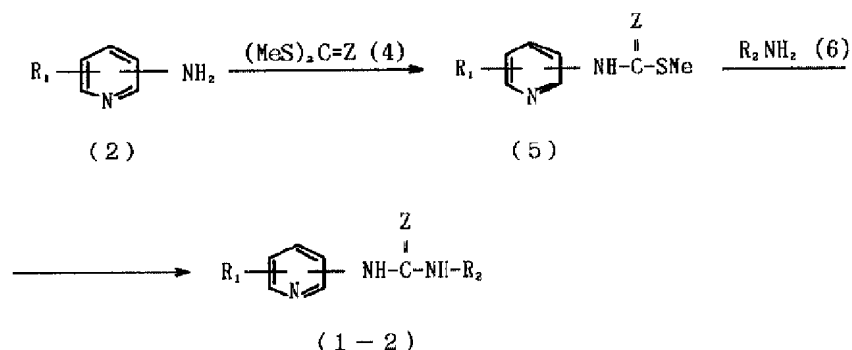
のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ピリジン、ピペリジン等のアミン類、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が例示される。一般式（2）の化合物に対する一般式（3）の化合物の使用量は、一般式（2）の化合物に対して一般式（3）の化合物を0.9倍モル～5倍モル程度、好ましくは等モル～3倍モル程度とするのがよい。この反応は、10～80

℃程度、好ましくは室温程度（即ち、15～25℃程度）の温度条件下に、1～200時間程度の反応時間で行なわれる。

【0018】反応工程－2 （ZがNCN又はCHNO₂の場合）

【0019】

【化5】



【0020】（式中、R₁及びR₂は前記と同じ定義、Zは上記の通り）

第一工程

本反応工程の第一工程は、一般式（2）の化合物と一般式（4）の化合物を反応させて、一般式（5）の化合物を得るものである。この反応は、通常、溶媒中で行なわれ、溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、何れの溶媒も使用することができ、例えば、前記の溶媒が例示され、特にピリジン、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等が好適に使用される。一般式（2）の化合物に対する一般式（4）の化合物の使用量は、一般式（2）の化合物に対して一般式（4）の化合物を0.9倍モル～5倍モル程度、好ましくは等モル～2倍モル程度とするのがよい。この反応は、10～80℃程度、好ましくは室温程度（即ち、15～25℃程度）の温度条件下に、1～200時間程度の反応時間で行なわれる。

【0021】第二工程

第二工程は、上記で得られた一般式（5）の化合物に一

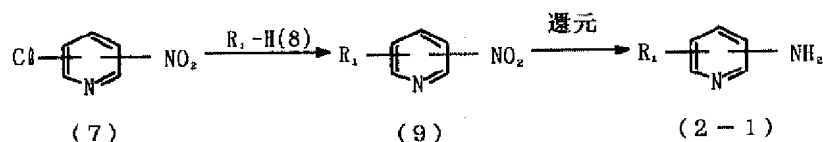
般式（6）の化合物を反応させて、一般式（1-2）の化合物を得るものである。この反応は、溶媒中又は無溶媒で行なわれ、溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、何れの溶媒も使用することができ、例えば、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等が好適に使用される。一般式（5）の化合物に対する一般式（6）の化合物の使用量は、一般式（5）の化合物に対して一般式（6）の化合物を0.9倍モル～10倍モル程度、好ましくは等モル～3倍モル程度とするのがよい。この反応は、10～90℃程度の温度条件下に、1～100時間程度の反応時間で行なわれる。

【0022】ところで、R₁がNH₂でない場合、原料化合物（2）は以下のような製法により調製することができる。

反応工程－3 [R₁がNR₃R₄（但し、NH₂ではない）又はNHNH₃R₄の場合]

【0023】

【化6】



【0024】（式中、R₁は上記の通り）

第一工程

本反応工程の第一工程は、一般式（7）の化合物と一般式（8）の化合物を反応させて、一般式（9）の化合物を得るものである。この反応は、通常、溶媒中で行なわれ、溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、何れの溶媒も使用することができ、例えば、前記

の溶媒が例示される。この反応は塩基性物質の存在下に行なうのが好ましく、塩基性物質としては、例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノネン-5（DBN）、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセン-7（DBU）等が挙げられる。一般式（7）の化合物に対する一般式（8）の化合物の使用量は、一般式（7）の化合物

に対して一般式(8)の化合物を0.9倍モル～5倍モル程度、好ましくは等モル～3倍モル程度とするのがよい。塩基性物質の使用量は、一般式(7)の化合物に対して塩基性物質を等モル～5倍モル程度、好ましくは1.5倍モル～3倍モル程度とするのがよい。この反応は、10～100℃程度の温度条件下に、5分～50時間程度の反応時間で行なわれる。

【0025】第二工程

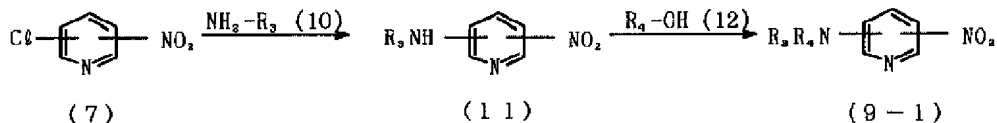
第二工程は、上記で得られた一般式(9)の化合物のニトロ基を還元して一般式(2-1)の化合物を得るものである。この反応は、ニトロ基をアミノ基に変換する反応方法であれば、何れの反応方法にても行なうことができるが、通常、適当な還元触媒の存在下に接触還元する

ことにより行なわれる。還元触媒としては、例えば、酸化白金、パラジウム黒、パラジウム炭素、ラネーニッケル等が挙げられる。これらの還元触媒は、通常、一般式(9)の化合物に対して0.1～0.5重量倍程度使用される。この接触還元は、例えば、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、クロロホルム等の溶媒中、常圧乃至5kg/cm²程度の水素雰囲気中、10～40℃程度、好ましくは室温程度(即ち、15～25℃程度)の温度条件下に、1～30時間程度の反応時間で行なわれる。

【0026】反応工程式-4 (R₁がNR₃R₄でR₄がアシルの場合)

【0027】

【化7】



【0028】(式中、R₃、R₄は上記の通り)

第一工程

本反応工程の第一工程は、一般式(7)の化合物と一般式(10)の化合物を反応させて、一般式(11)の化合物を得るものである。この反応は、無溶媒又は溶媒中に行なわれ、溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、何れの溶媒も使用することができ、例えば、前記の溶媒が例示される。この反応は、一般式(10)の化合物を過剰に用いるか又は塩基性物質の存在下に行なうのが好ましく、塩基性物質としては前記の塩基性物質が例示される。一般式(7)の化合物に対する一般式(10)の化合物の使用量は、一般式(7)の化合物に対して一般式(10)の化合物を0.9倍モル～5倍モル程度、好ましくは等モル～3倍モル程度とするのがよい。塩基性物質の使用量は、一般式(7)の化合物に対して塩基性物質を等モル～5倍モル程度、好ましくは1.5倍モル～3倍モル程度とするのがよい。この反応は、50～140℃程度の温度条件下に、1～50時間程度の反応時間で行なわれる。

【0029】第二工程

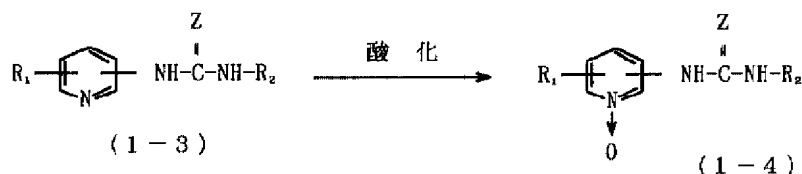
第二工程は、上記で得られた一般式(11)の化合物に一般式(12)のカルボン酸化合物又はそのカルボキシ基が活性化された化合物を反応させて、一般式(9-1)

1)の化合物を得るものである。この反応は慣用のアミド形成反応に準じて行なうことができ、例えば、DCC等の縮合剤を用いる方法；混合酸無水物法；活性エステル化法；カルボン酸ハライドを用いる方法等により行なうことができる。この反応は、通常、溶媒中に行なわれ、溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、何れの溶媒も使用することができ、例えば、前記の溶媒等が例示される。カルボン酸ハライドを用いる方法を採用する場合には、塩基性物質の存在下に行なうのが好ましく、塩基性物質としては前記の塩基性物質及び塩基性アルカリ金属塩等が例示される。一般式(11)の化合物に対する一般式(12)の化合物の使用量は、一般式(11)の化合物に対して一般式(12)の化合物を0.9倍モル～5倍モル程度、好ましくは等モル～2倍モル程度とするのがよい。塩基性物質の使用量は、一般式(11)の化合物に対して塩基性物質を等モル～5倍モル程度、好ましくは1.5倍モル～3倍モル程度とするのがよい。この反応は、氷冷下～80℃程度の温度条件下に、1分～30時間程度の反応時間で行なわれる。

【0030】反応工程式-5

【0031】

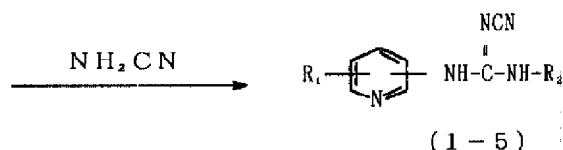
【化8】



【0032】(式中、R₁、R₂及びZは前記と同じ定義)一般式(1-4)の化合物は、一般式(1-3)の

化合物を酸化剤により酸化することにより得られる。この反応は、通常、溶媒中に行なわれ、溶媒としては、反

応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、何れの溶媒も使用することができ、例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、酢酸、プロピオン酸等の脂肪酸類等が例示される。この反応に使用される酸化剤としては、例えば、過酢酸、過安息香酸、m-クロロ過安息香酸等の過酸類、過酸化水素等が挙げられる。一般式(1-3)の化合物に対する酸



【0035】(式中、 R_1 及び R_2 は前記と同じ定義)

第一工程

本反応工程の第一工程は、一般式(1-1)のチオウレア化合物から一般式(1-3)のカルボジイミド化合物を得る反応である。この反応は、チオウレア化合物からカルボジイミド化合物を合成する慣用の方法にて行うことができ、例えば、チオウレア化合物と金属酸化物(例えば、酸化水銀、酸化鉛等)とを、必要に応じて硫黄の存在下で反応させる方法；四塩化炭素及びトリエチルアミンの存在下、チオウレア化合物とトリフェニルホスフィンとを反応させる方法などにより行うことができる。この反応は、通常、溶媒中で行なわれ、溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、何れの溶媒も使用することができ、例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、エーテル、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エタノール等のアルコール類、ピリジン等が例示される。一般式(1-1)の化合物に対する金属酸化物又はトリフェニルホスフィンの使用量は、一般式(1-1)の化合物に対して当該試薬を0.9倍モル～2倍モル程度、好ましくは等モル～1.2倍モル程度とするのがよい。この反応は、室温から溶媒の沸点、好ましくは30～60℃の条件下、10～100時間程度の反応時間で行われる。

第二工程

第二工程は、上記で得られた一般式(1-3)の化合物にシアナミドを反応させて、一般式(1-5)の化合物を得るものである。この反応は、通常、溶媒中で行なわれ、溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、何れの溶媒も使用することができ、例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭

化剤の使用量は、一般式(1-3)の化合物に対して酸化剤を0.9倍モル～2倍モル程度、好ましくは等モル～1.2倍モル程度とするのがよい。この反応は、氷冷下～加温下、好ましくは氷冷下～室温程度の温度条件下に、1～10時間程度の反応時間で行なわれる。

【0033】反応工程-6 (ZがNCNの場合)

【0034】

【化9】

素等のハロゲン化炭化水素類、エーテル、ジオキサン等のエーテル類、エタノール等のアルコール類、ピリジン等が例示される。一般式(1-3)の化合物に対するシアナミドの使用量は、一般式(1-3)の化合物に対してシアナミドを0.9倍モル～2倍モル程度、好ましくは等モル～1.2倍モル程度とするのがよい。この反応は、好ましくはジソプロピルエチルアミン等の塩基性物質の存在下に行われ、反応条件としては、10～30℃で1～50時間程度が例示される。

【0036】かくして製造される新規な本発明化合物(1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、抽出、クロマトグラフィー、再沈澱、再結晶等を適宜用いることにより任意の純度のものとして採取できる。また本発明化合物(1)は塩基性基を有するので、公知の手段により酸付加塩とすることもできる。かかる塩としては、薬理的に許容され得る無毒性のものであれば特に制限されず、例えば、無機酸との塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩等)、有機酸との塩(酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩等)などが挙げられる。

【0037】本発明の本発明化合物(1)及びその酸付加塩は極めて低毒性で、哺乳動物(例、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ヒト)において強力かつ持続性の血圧下降作用、末梢血管拡張作用、冠動脈拡張作用、脳血管拡張作用等を有し、例えばヒトにおける高血圧症、虚血性心疾患(狭心症、心筋梗塞等)、脳及び末梢の循環器障害(脳梗塞、一過性脳虚血発作等)などの循環器系疾病の予防及び治療薬などとして有用である。特に、本発明化合物(1)及びその酸付加塩は、従来の構造類似の化合物(例えば、ピナシジルに比べて)、その薬理作用の強度、作用の持続性とにも優れ、例えば、高

高血圧症の予防あるいは治療薬として用いる場合、少ない投薬回数（1日1～2回）で安定した降圧作用が得られる。また、本発明の化合物はピナシジルに比し、優れた脂質代謝改善作用を示すことから高脂血症治療剤等の脂質代謝改善剤としての用途を有している他、種々の平滑筋器官（胃腸管、呼吸系、子宮等）に対する弛緩剤としても期待される。

【0038】本発明化合物（1）及びその酸付加塩を上記の医薬品として用いる場合、適宜の薬理的に許容される添加剤（例えば、担体、賦形剤、希釈剤等）等製薬上必要な成分と混合し、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、注射剤等の態様で医薬組成物とし、経口的又は非経口的に投与することができる。上記製剤中には本発明化合物（1）及びその酸付加塩はその有効量が配合される。投与量は投与ルート、症状、患者の体重あるいは年齢等によっても異なるが、例えば、成人の高血圧症患者に経口投与する場合は、0.05～20mg/Kg体重/日、特に0.1～4mg/Kg体重/日を1日1～数回に分けて投与するのが望ましい。

【0039】

【実施例】以下、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例1

（4-アミノ-3-ピリジル）チオウレア塩酸塩

濃塩酸30mlを氷冷し、3, 4-ジアミノピリジン（10.0g, 91.6mmol）を加えた。その後50～60℃で10～15分加温したのち過剰の塩酸を減圧留去、残渣に15mlの水に溶解したチオシアン酸アンモニウム（13.1g, 0.17mol）を加えて80℃にて4時間反応させた。室温に冷却し、析出した固体を濾取、固体を水、アセトンで洗浄し乾燥させ白色固体を得た（16.0g）。

IR（KBr）：3250, 3100, 3000, 1630 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ） δ ppm：9.67（1H, s）, 8.40（1H, s）, 8.04（1H, d, $J=6.8\text{Hz}$ ）, 8.35-7.45（4H, brs）, 6.96（1H, d, $J=7.2\text{Hz}$ ）

$^{13}\text{C-NMR}$ （DMSO- d_6 ） δ ppm：183.18, 156.00, 138.48, 137.10, 121.02, 109.43

【0040】実施例2～8

〔一般的手順〕3, 4-ジアミノピリジン（2g, 18.3mmol）を窒素雰囲気下、無水ピリジン10mlに懸濁させた。この中に室温下、下記表1に示されるイソチオシアネート（R-NC=S）を滴下し、攪拌した。反応混合物はピリジンを減圧留去した後精製を行った。尚、R=t-Bu, cyclo-Hex, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ の誘導体の場合は、生成物が白色粉末として析出したのでこれを濾取した後、洗浄（エーテル）、乾燥を行った。表1に反応条件、精製法及び収率を示す。

【0041】

【表1】

表1

実施例	R	イソチオシアネート (g, mmol)	反応時間 (hr)	収率 (%)	精製法
2	Me ^t	(5.0, 68.7)	14	94	A
3	Et	(4.8, 55.0)	21	定量的	B
4	n-Pr	(1.8, 18.3)	5日	76	B
5	n-Bu	(6.3, 55.0)	42	定量的	B
6	t-Bu	(6.3, 55.0)	7日	93	C
7	c-C ₆ H ₁₁	(7.7, 55.0)	40	93	C
8	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$	(4.1, 28.8)	5日	96	C

1：ジアミノピリジン（3g, 27.5mmol）を使用した。

A：濃縮残渣にエーテル（20ml）を加え生じた沈澱を濾取した。

B：濃縮残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 400g/メタノール）にて精製した。

C：析出した粉末を濾取した。

【0042】以下に、実施例2～8で得られた化合物の物性及び塩の製法を示す。

実施例2

(a) N-（4-アミノ-3-ピリジル）-N'-メチルチオウレア

IR（KBr）：3200, 1620, 1540, 1260 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ （CDCl₃：MeOH- d_4 =4：1） δ ppm：8.02（1H, d, $J=5.6\text{Hz}$ ）, 8.00（1H, s）, 6.68（1H,

d, $J=5.6\text{Hz}$ ）, 3.07（3H, s）

(b) N-（4-アミノ-3-ピリジル）-N'-メチルチオウレア塩酸塩

N-（4-アミノ-3-ピリジル）-N'-メチルチオウレア（1.02g, 5.60mmol）に、メタノール10mlを加え均一溶液とした後、塩酸-エタノール（1.75N, 3.2ml）を氷冷下滴下し1時間攪拌した。反応混合物から生じた沈澱の濾取を行い、結晶乾燥器を用いジクロロメタ

ン還流温度にて乾燥を行い白色粉末として一塩酸塩(816mg)を得た。

m.p. 278-280°C

IR (KBr): 3200, 1640, 1550, 1250 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ ppm: 8.14 (1H, s), 8.04 (1H, dd, $J=1.0\text{Hz}$, 7.0Hz), 7.03 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 3.04 (3H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) δ ppm: 184.66, 160.69, 143.16, 141.35, 121.83, 112.84, 34.32

【0043】実施例3

N-(4-アミノ-3-ピリジル)-N'-エチルチオウレア

白色粉末

IR (KBr): 3200, 1640, 1540 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.20 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 6.28 (2H, s), 3.45 (2H, q, $J=6.3\text{Hz}$), 1.10 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 181.73, 152.89, 143.21, 141.65, 120.76, 109.45, 38.88, 14.02

【0044】実施例4

N-(4-アミノ-3-ピリジル)-N'-n-プロピルチオウレア

白色粉末

IR (KBr): 3200, 1620, 1530, 1260 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.71 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.51 (1H, s), 6.62 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 5.70 (2H, s), 3.39 (2H, m), 1.54 (2H, sext, $J=7.2\text{Hz}$), 0.87 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 181.66, 150.47, 148.93, 147.22, 119.95, 109.72, 45.91, 21.85, 11.31

【0045】実施例5

N-(4-アミノ-3-ピリジル)-N'-n-ブチルチオウレア

白色粉末

IR (KBr): 3200, 1620 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.50 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 6.91 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 3.45 (2H, m), 1.59-1.25 (4H, m), 0.90 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 182.13, 152.78, 143.33, 141.83, 120.98, 109.52, 43.89, 30.64, 19.68, 13.81

【0046】実施例6

(a) N-(4-アミノ-3-ピリジル)-N'-t-ブチルチオウレア

白色粉末

IR (KBr): 3500, 2950, 1620, 1530, 1270 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.53 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.22 (1H, s), 6.61 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 5.70 (2H, s), 1.47 (9H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 181.02, 150.44, 149.26, 147.06, 120.66, 109.75, 52.72, 28.67

(b) N-(4-アミノ-3-ピリジル)-N'-t-ブチルチオウレア二塩酸塩

N-(4-アミノ-3-ピリジル)-N'-t-ブチルチオウレア(962mg, 4.29mmol)に水5mlを加えて懸濁させた。この中に、1N-塩酸水溶液8.58mlを加え均一溶液になるまで湯浴にて加熱した後、水を減圧留去した。得られた白色結晶は結晶乾燥器を用いジクロロメタン還流温度にて乾燥を行い白色粉末として二塩酸塩(1.12g)を得た。

m.p. >250°C

IR (KBr): 3150, 1640, 1550, 1260 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.65 (1H, s), 8.46 (2H, s), 8.02 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 1.49 (9H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 180.73, 155.74, 138.16, 136.43, 121.08, 109.20, 53.00, 28.42

【0047】実施例7

N-(4-アミノ-3-ピリジル)-N'-シクロヘキシルチオウレア

白色粉末

IR (KBr): 3400, 1640, 1560 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.70 (1H, s), 8.58 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.51 (1H, s), 8.03 (1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 7.91 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.91 (2H, m), 1.70-1.56 (3H, m), 1.26 (5H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 180.83, 155.54, 138.16, 136.98, 121.24, 109.25, 52.48, 31.74, 24.21, 25.17

【0048】実施例8

N-(4-アミノ-3-ピリジル)-N'-(1,2,2-トリメチルプロピル)チオウレア

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.66 (1H, b s), 7.96 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.62 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 5.67 (2H, bs), 4.29 (1H, m), 1.05 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 0.90 (9H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 181.81, 150.22, 148.88, 147.06, 120.51, 109.67, 57.46, 34.33, 26.19, 15.24

【0049】実施例9

(a) 4-クロロ-3-ニトロピリジン

4-ヒドロキシ-3-ニトロピリジン(7.0g, 50.0mmol)にオキシ塩化リン(25ml, 0.27mol)を加え、80-90

℃にて1.5時間反応させた。オキシ塩化リンを減圧留去し、残渣に氷約100gを入れて28%アンモニア水を滴下してpHを7とし、水100mlを加えてジクロロメタン200mlで3回抽出し、ジクロロメタン層を乾燥後、減圧留去して黄色液体を得た(7.75g, 収率97.8%)。

【0050】(b) 3-ニトロ-4-メチルアミノピリジン

4-クロロ-3-ニトロピリジン(2.3g, 15.3mmol)のジオキサン溶液(5ml)に、メチルアミン塩酸塩(1.55g, 22.9mmol)及び炭酸カリウム(4.22g, 30.5mmol)を加え、還流下1.5時間、室温下15時間、更に還流下3時間撹拌した。セライト濾過後、濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; クロロホルム)に付して精製し、目的物を1.52g得た。

IR (CHCl₃): 3400, 2980, 1620, 1370cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 3.07 (3H, d, J=4.0Hz), 6.72 (1H, d, J=6.0Hz), 8.16 (1H, brs), 8.33 (1H, d, J=6.0Hz), 9.21 (1H, s)

(c) 3-アミノ-4-メチルアミノピリジン

3-ニトロ-4-メチルアミノピリジン1.5gのエタノール溶液10mlに酸化白金150mgを入れ、水素雰囲気下、室温で7.5時間撹拌した。酸化白金を濾去し、濾液を濃縮し茶色粗結晶の目的物(962mg, 収率80%)を得た。

【0051】(d) N-(4-メチルアミノ-3-ピリジル)-N'-シクロヘキシルチオウレア

3-アミノ-4-メチルアミノピリジン(950mg, 7.71mmol)のDMF(5ml)溶液に、シクロヘキシルイソチオシアネート(1.09ml, 7.71mmol)を加え、室温下1時間、120℃で3時間撹拌した。溶媒を除去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; クロロホルム: メタノール=10:1)で精製し、再結晶して、肌色結晶として目的物を98mg得た。

m.p. >250℃

IR (KBr): 3500~3000, 2920, 1600cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.0~2.1 (10H, m), 2.89 (3H, d, J=4.0Hz), 4.1~4.4 (1H, m), 4.93 (1H, d, J=4.0Hz), 5.72 (1H, d, J=6.0Hz), 6.56 (1H, d, J=6.0Hz), 7.65 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=6.0Hz)

¹³C-NMR (CDCl₃): 24.5, 25.1, 28.7, 32.2, 53.8, 105.2, 118.0, 147.4, 149.0, 151.7, 179.9

【0052】実施例9-(b)のメチルアミンの代わりに、t-ブチルアミン(実施例10)、シクロヘキシルアミン(実施例11)及びジエチルアミン(実施例12)を用いて、それぞれ対応する4-置換アミノ-3-ニトロピリジン化合物を得た後、実施例9-(c)及び(d)の方法に準じて、対応する下記のアミノピリジン化合物を得た。

【0053】実施例10

N-(4-t-ブチルアミノ-3-ピリジル)-N'-シ

クロヘキシルチオウレア

m.p. 216~218℃

IR (KBr): 3500~3100, 2950, 2900, 1610cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.0~2.1 (19H, m), 4.1~4.4 (1H, m), 4.87 (1H, s), 6.78 (1H, d, J=6.0Hz), 8.05 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=6.0Hz)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ ppm: 24.6, 24.7, 29.1, 32.5, 51.4, 54.0, 107.3, 118.9, 149.5, 180.3

【0054】実施例11

N-(4-シクロヘキシルアミノ-3-ピリジル)-N'-シクロヘキシルチオウレア

m.p. 157~159℃

IR (KBr): 3500~3000, 2900, 2800, 1600cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.0~2.1 (20H, m), 3.2~3.4 (1H, m), 4.1~4.4 (1H, m), 4.70 (1H, d, J=8.0Hz), 5.72 (1H, brs), 6.57 (1H, d, J=6.0Hz), 7.50 (1H, brs), 8.09 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=6.0Hz)

【0055】実施例12

N-(4-ジエチルアミノ-3-ピリジル)-N'-シクロヘキシルチオウレア

m.p. 119~121℃

IR (KBr): 2900, 2800, 1595cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1~2.5 (16H, m), 3.33 (4H, q), 4.1~4.4 (1H, m), 6.00 (1H, d, J=8.0Hz), 6.76 (1H, d, J=6.0Hz), 7.87 (1H, brs), 8.21 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=6.0Hz)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ ppm: 12.7, 24.7, 25.3, 32.6, 45.1, 112.8, 54.2, 121.9, 148.9, 150.1, 151.0, 179.4

【0056】実施例13

(a) 4-(1-イミダゾリル)-3-ニトロピリジン

1, 4-ジオキサン10mlに4-クロロ-3-ニトロピリジン(2.00g, 12.6mmol)とイミダゾール(2.25g, 33.0mmol)を溶解し、トリエチルアミン2mlを加えて90~100℃にて1.5時間反応後溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; ジクロロメタン: メタノール=10:1 v/v)で精製し、黄色液体を得た(2.31g, 収率96.4%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 9.32 (1H, s), 9.00 (1H, d, J=5.3Hz), 8.08 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=5.3Hz), 7.53 (1H, s), 7.16 (1H, s)

【0057】(b) 3-アミノ-4-(1-イミダゾリル)ピリジン

エタノール20mlに4-(1-イミダゾリル)-3-ニトロピリジン(2.10g, 11.0mmol)を溶解し、窒素置換したのち10%パラジウム-炭素0.25gを加えて水素に置換したのち室温下3日間撹拌水素添加した。パラジウム-炭素を濾過して除きエタノールで洗浄、濾液を濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; ジ

クロロメタン：メタノール＝8：1－6：1 v/v）で精製し、淡茶色固体を得た（1.62 g，収率91.6％）。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm：8.25（1H，s），7.92（1H，s），7.87（1H，d， $J=5.1\text{Hz}$ ），7.44（1H，s），7.14（1H，s），7.11（1H，d， $J=5.1\text{Hz}$ ），5.50－5.20（2H，brs）

【0058】(c) N-[4-(1-イミダゾリル)-3-ピリジル]-N'-シクロヘキシルチオウレア
3-アミノ-4-(1-イミダゾリル)ピリジン（1.00 g，5.95 mmol）をDMF 5 mlに溶解し、シクロヘキシルイソチオシアネート（2.5 ml，17.63 mmol）を加えた。室温下4日反応したのち反応液を直接カラムクロマトグラフィー（溶出液；ジクロロメタン：メタノール＝7：1 v/v）にて精製、集めたものにエーテルを加えて結晶化し、析出した固体を濾取した（0.30 g，収率16.7％）。

IR（KBr）：3150，2900，2850，1590，1550，1500，1080 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm：9.10－8.90（1H，brs），8.57－8.50（2H，s+d），7.99（1H，s），7.98－7.85（1H，brs），7.55（1H，d， $J=5.3\text{Hz}$ ），7.48（1H，s），7.11（1H，s），4.20－3.80（1H，brs），2.00－1.00（10H，m）

$^{13}\text{C-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm：181.37，152.54，148.49，140.48，136.59，129.34，128.17，119.04，118.55，52.81，31.71，25.02，24.45

【0059】実施例14

(a) 4-フェニルアミノ-3-ニトロピリジン

1，4-ジオキサン10 mlに4-クロロ-3-ニトロピリジン（1.50 g，9.46 mmol）とアニリン（2.0 ml，21.9 mmol）を溶解し、トリエチルアミン2 mlを加えて80－90℃にて2時間反応後溶媒を減圧留去し、残渣にヘキサン10 mlを加えて洗いデカンテーションで溶媒を除き、更にエーテル10 mlでも同様にした。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝2：1 v/v）で精製し、黄色固体を得た（1.41 g，収率68.8％）。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm：9.84（1H，br s），9.10（1H，s），8.24（1H，d， $J=6.2\text{Hz}$ ），7.55－7.28（5H，m），6.88（1H，d， $J=6.2\text{Hz}$ ）

【0060】(b) 3-アミノ-4-フェニルアミノピリジン

エタノール15 mlとジクロロメタン10 mlの混合溶媒に、4-フェニルアミノ-3-ニトロピリジン（1.40 g，6.51 mmol）を溶解し、窒素置換したのち10％パラジウム炭素0.10 gを加えて水素に置換したのち室温下1晩攪拌水素添加した。パラジウム炭素を濾過して除き、エタノールで洗浄、濾液を濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ジクロロメタン：メタノール＝2：1 v/v）で精製し、淡茶色固体を得た（1.07

g，収率88.7％）。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm：7.89（1H，s），7.64（1H，d， $J=5.4\text{Hz}$ ），7.58（1H，brs），7.35－6.89（6H，m），5.20－4.70（2H，brs）

【0061】(c) N-(4-フェニルアミノ-3-ピリジル)-N'-シクロヘキシルチオウレア

3-アミノ-4-フェニルアミノピリジン（1.00 g，5.40 mmol）をDMF 6 mlに溶解し、シクロヘキシルイソチオシアネート（1.0 ml，6.8 mmol）を加えた。徐々に温度を上げ、60℃で1.5時間反応させたのち更にシクロヘキシルイソチオシアネート（0.5 ml，3.4 mmol）を加え、60℃で1.5時間反応させた。溶媒を減圧留去したのち残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）にて精製し、目的物を含む画分をメタノール－ジクロロメタン－エーテルより再結晶し白色固体を得た（1.23 g，収率69.8％）。

m.p. 179－182℃（分解）

IR（KBr）：3150，2900，2850，1590，1500 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm：8.80－8.70（1H，brs），8.30－8.15（1H，brs），8.04（1H，d， $J=5.6\text{Hz}$ ），7.90（1H，s），7.80－7.55（1H，brs），7.45－6.90（6H，m），4.20－3.90（1H，brs），2.10－1.10（10H，m）

$^{13}\text{C-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm：180.57，149.17，147.05，146.08，140.37，129.15，123.35，122.84，120.98，108.50，52.71，31.90，25.13，24.53

【0062】(d) N-(4-フェニルアミノ-3-ピリジル)-N'-シクロヘキシルチオウレア塩酸塩

N-(4-フェニルアミノ-3-ピリジル)-N'-シクロヘキシルチオウレア（1.13 g，3.46 mmol）をエタノール50 mlに溶解し、1.2規定塩化水素－エタノール（3.0 ml，3.6 mmol）を加えたのち溶媒を留去、残渣にエーテルを加えて固化しエーテルをデカンテーションで除き固体を乾燥して白色固体を得た（1.04 g，収率82.8％）。

IR（KBr）：3300，2900，1640，1590，1560，1510 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm：15.4－13.1（1H，brs），9.93（1H，brs），9.87（1H，brs），8.70（1H，s），8.57（1H，brd， $J=7.7\text{Hz}$ ），8.14（1H，d， $J=7.0\text{Hz}$ ），7.60－7.25（5H，m），7.05（1H，d， $J=6.9\text{Hz}$ ），4.20－4.00（1H，brs），2.10－1.10（10H，m）

$^{13}\text{C-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm：180.70，152.27，138.10，137.47，137.07，129.64，126.58，124.40，123.23，106.97，52.49，31.69，25.16，24.18

【0063】実施例15

(a) 4-ピロリジン-1-イル-3-ニトロピリジン

1，4-ジオキサン15 mlに4-クロロ-3-ニトロピリジン（2.02 g，12.7 mmol）を懸濁し、氷浴で少し冷却したのちピロリジン（2.1 ml，25.3 mmol）を滴下した。室温に戻し30分攪拌後溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲル

ルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）で精製し、黄色固体を得た（2.34 g, 収率95.4%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 8.72 (1H, s), 8.23 (1H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 3.40–3.20 (4H, m), 2.10–1.95 (4H, m)

【0064】(b) 3-アミノ-4-ピロリジン-1-イルピリジン

1, 4-ジオキサン40mlに4-ピロリジン-1-イル-3-ニトロピリジン (2.10 g, 10.9mmol) を溶解し、窒素置換したのち10%パラジウム-炭素0.42gを加えて水素に置換したのち室温下1晩攪拌水素添加した。パラジウム-炭素を濾過して除き、1, 4-ジオキサンで洗浄、濾液を濃縮し、茶色液体を得た（1.61 g, 収率90.7%）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7.80 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.53 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 4.70–4.20 (2H, brs), 3.30–3.10 (4H, m), 2.00–1.75 (4H, m)

【0065】(c) N-(4-ピロリジン-1-イル-3-ピリジル)-N'-シクロヘキシルチオウレア

3-アミノ-4-ピロリジン-1-イルピリジン (1.55 g, 5.40mmol) をジクロロメタン10mlに溶解し、シクロヘキシルイソチオシアネート (2.6ml, 18.3mmol) を加えた。固体が析出したのでDMF 2mlを加えて溶解し、更にトリエチルアミン2mlを加えて室温下3日反応させた。溶媒を減圧留去したのち残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ジクロロメタン：メタノール=10：1–8：1 v/v）にて精製、集めた固体をジクロロメタンより再結晶し淡黄色固体を得た（1.21 g, 収率41.8%）。

IR (KBr): 3150, 2950, 2850, 1600, 1510 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.00–8.60 (1H, brs), 7.97 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 7.86 (1H, s), 7.40–6.80 (1H, brs), 6.51 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.25–3.90 (1H, brs), ca.3.4 (4H), 2.10–1.00 (14H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 181.20, 151.44, 149.78, 147.66, 119.34, 109.08, 52.65, 48.39, 32.00, 25.07, 24.56

【0066】実施例16

(a) 3-ニトロ-4-アミノピリジン

3-ニトロ-4-クロロピリジン (5g, 31.5mmol) と酢酸アンモニウム26gを混合し、130–140°Cで3時間加熱した。放冷後、濃アンモニア水でpH10に調整し、析出した粉末を濾取して目的物を得た（2.6 g, 収率59%）。

(b) 3-ニトロ-4-アセチルアミノピリジン

上記(a)のアミノ体 (1.2 g, 8.63mmol) をピリジン6ml中に懸濁させた後に氷冷下でアセチルクロリド (0.65ml, 8.63mmol) を徐々に加えた。室温で24時間反応後に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

（溶出液；クロロホルム：メタノール=50：1）にて精製し、目的物を得た（1.12 g, 収率72%）。

IR (KBr): 3350, 1720, 1600, 1350 cm^{-1}

(c) 3-アミノ-4-アセチルアミノピリジン

上記(b)のアセチルアミド体1gのエタノール溶液40ml中に10%パラジウム-炭素200mgを加え、水素雰囲気下で室温、24時間反応させた。パラジウム-炭素を濾去後に溶媒を留去し、目的物を得た（900mg）。

IR (KBr): 3300, 1695 cm^{-1}

【0067】(d) N-シクロヘキシル-N'-(4-アセチルアミノ-3-ピリジル)チオウレア

上記(c)のアセチルアミノ体 (0.9 g, 5.95mmol) のピリジン溶液10ml中にシクロヘキシルイソチオシアネート (0.84ml, 5.95mmol) を加え、室温で48時間、50–60°Cで14時間反応させた。溶媒留去し、残渣をメタノールで洗浄して目的物を得た（1 g, 収率57%）。

IR (KBr): 3200, 2850, 1680 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.61 (1H, bs), 8.61 (1H, bs), 8.48 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 4.07 (1H, m), 2.13 (3H, s), 1.96–1.92 (2H, m), 1.70–1.57 (3H, m), 1.34–1.17 (5H, m)
 $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 180.67 (s), 169.32 (s), 149.73 (d), 146.46 (d), 140.12 (s), 126.54 (s), 116.06 (d), 52.89 (d), 31.84 (t), 25.12 (t), 24.56 (t), 23.93 (q)

【0068】実施例17

N-シクロヘキシル-N'-(4-ベンゾイルアミノ-3-ピリジル)チオウレア

ベンゾイルクロリドを用い、実施例16に準じて標記化合物を得た。

IR (KBr): 3200, 2900, 1650 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.89 (1H, bs), 8.85 (1H, bs), 8.52 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 8.15 (1H, bs), 7.95 (2H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 7.68–7.51 (3H, m), 4.10 (1H, bs), 1.92 (2H, m), 1.67–1.55 (3H, m), 1.33–1.21 (5H, m),
 $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 180.48 (s), 165.34 (s), 149.42 (d), 147.18 (d), 140.54 (s), 133.62 (s), 132.29 (d), 128.56 (d), 127.56 (d), 117.08 (d), 52.90 (d), 31.76 (t), 25.05 (t), 24.47 (t)

【0069】実施例18

N-(2-アミノ-3-ピリジル)-N'-シクロヘキシルチオウレア

2, 3-ジアミノピリジン (1.00 g, 9.16mmol) をピリジン5mlに溶解し、シクロヘキシルイソチオシアネート (4.2ml, 29.6mmol) を加えた。室温下、4日反応したのちピリジンを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール＝10：1 v/v）にて精製した。さらにエタノール－エーテル－ヘキサンより再結晶し白色結晶の目的物を得た（1.06 g, 収率46.2%）。

m.p. 159–160°C（分解）

IR (KBr) : 3350, 3250, 3100, 2900, 2850, 1630, 1520, 1500, 1460 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 8.50 (1H, brs), 8.00 (1H, dd, J=5.0, 1.7 Hz), 7.36 (1H, dd, J=7.6, 1.6 Hz), 6.68 (1H, dd, J=7.6, 5.0 Hz), 5.70–5.55 (1H, brd), 5.50–4.90 (2H, brs), 4.33–4.10 (1H, brt), 2.10–0.95 (10H, m)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ ppm : 179.30, 155.68, 148.11, 136.62, 116.14, 114.28, 53.99, 32.46, 25.22, 24.62

【0070】3, 5-ジアミノピリジン（実施例19）及び2, 5-ジアミノピリジン（実施例20）を用い、実施例18の方法に準じて下記の化合物の合成を行った。

実施例19

N-(5-アミノ-3-ピリジル)-N'-シクロヘキシルチオウレア

m.p. 114–116°C

IR (KBr) : 3600–3000, 2900, 2850, 1600 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1.0–2.0 (10H, m), 3.9–4.2 (1H, m), 5.31 (2H, brs), 7.21 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.68 (1H, s), 9.19 (1H, s)

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 24.5, 25.1, 31.8, 52.1, 114.0, 131.7, 136.4, 144.6, 179.3

【0071】実施例20

N-(6-アミノ-3-ピリジル)-N'-シクロヘキシルチオウレア

m.p. 147–149°C

IR (KBr) : 3500–3000, 2900, 2850, 1630, 1600 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1.0–2.0 (10H, m), 3.40 (1H, brs), 4.05 (1H, brs), 5.80 (2H, brs), 6.41 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.30 (1H, dd, J=2.0 Hz, 8.0 Hz), 7.74 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.85 (1H, brs)

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 24.5, 25.1, 31.9, 52.3, 107.2, 125.1, 135.4, 144.4, 157.3, 180.4

【0072】実施例21

N-(6-アミノ-3-ピリジル)-N'-1, 2, 2-トリメチルプロピルチオウレア

2, 5-ジアミノピリジンを用い、実施例8に準じて標記化合物の合成を行った。

IR (KBr) : 3300, 2950, 1500 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.85 (9H, s), 1.08 (3H, d, J=6.7 Hz), 4.39 (1H, m), 4.80 (2H, brs), 5.55 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.55 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.25–7.40 (1H, m), 7.73 (1H, brs), 7.95 (1H, d, J=2.6 Hz)

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 15.3 (q), 26.3 (q), 34.3 (s), 57.2 (d), 107.2 (d), 125.2 (s), 135.4 (d), 144.3 (d), 157.3 (s), 181.6 (s)

【0073】実施例22

(a) S-メチル-N-(4-アミノ-3-ピリジル)-N'-シアノイソチオウレア

3, 4-ジアミノピリジン（4 g, 36.6 mmol）を無水ピリジン100 mlに懸濁させた。この中にS, S'-ジメチル-N-シアノジチオイミノカーボネート（8.0 g, 55.0 mmol）を加え、室温で4日間かきまぜた。反応混合物は生じた粉末を濾取しエーテル100 mlで洗浄を行い粗結晶を得た。精製は再結晶により行い（メタノール－エーテル）、白色粉末として目的物（1.91 g, 収率58%）を得た。また、濾液を減圧濃縮し残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶出液；クロロホルム：メタノール＝4：1）により精製することにより目的物を得た（2.8 g, 通算収率95%）。

【0074】(b) N'-シアノ-N-(4-アミノ-3-ピリジル)-N-シクロヘキシルグアニジン

(a)で得られたメチルチオ体（2.0 g, 9.65 mmol）にシクロヘキシルアミン15 mlを加え、室温で6時間攪拌した後、70°Cに加熱し更に24時間攪拌した。反応混合物は過剰のシクロヘキシルアミンを減圧留去した後、残渣を再結晶（メタノール：エーテル）にて精製し、白色粉末として目的物（1.4 g, 収率56%）を得た。さらに、メタノール－エーテルで再結晶した。

IR (KBr) : 3300, 3150, 2900, 2190, 1630 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 8.22 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=5.5 Hz), 7.84 (1H, s), 6.60 (1H, d, J=5.5 Hz), 5.19 (2H, s), 3.59 (1H, m), 1.06–1.80 (10H, m)

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 157.68, 150.66, 148.69, 147.57, 117.94, 117.41, 109.66, 50.45, 32.10, 24.96, 24.69

【0075】実施例23

(a) 4-アミノ-3-(1-メチルチオ-2-ニトロエチルアミノ)ピリジン

3, 4-ジアミノピリジン（6.00 g, 55.0 mmol）と1, 1-ビス（メチルチオ）-2-ニトロエチレン（10.0 g, 60.5 mmol）をDMF 60 ml及びトリエチルアミン10 mlに溶解し、70°Cで5時間反応させた。溶媒を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール＝2：1 v/v）にて精製し、目的物を得た（1.63 g, 収率13.1%）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.00-7.87 (1H, brd), 7.75-7.85 (1H, brs), 6.60-6.85 (3H, brs + d), 6.53 (1H, s), 2.35 (3H, s)

【0076】(b) 4-アミノ-3-(1-シクロヘキシルアミノ-2-ニトロエチル)アミノ)ピリジン

上記(a)で得られた化合物(1.60g, 7.70mmol)とシクロヘキシルアミン(8.0ml, 69.9mmol)を80°Cで2時間加熱したのち過剰のアミンを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; クロロホルム: メタノール=2:1 v/v)にて精製した(粗生成物1.0g)。これをHPLC(カラム; 旭化成ODP-90, 検出; 254nm, 溶媒; 水: メタノール=50:50からメタノール)により精製し、目的物(黄色固体, 180mg, 収率9.1%)を得た。

IR (KBr): 3400, 3200, 2900, 1600, 1540, 1390 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10.50-10.0 (1H, brs), 9.00-8.40 (1H, brs), 7.98 (1H, d, J=5.6Hz), 7.89 (1H, s), 6.66 (1H, d, J=5.6Hz), 6.34-6.14 (2H, brs), 5.88-5.68 (1H, brs), 3.85-3.65 (1H, brs), 2.10-1.15 (10H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 155.78, 151.38, 148.97, 148.37, 117.16, 109.41, 97.84, 49.12, 32.12, 24.83, 23.95

【0077】実施例24

N''-シアノ-N-(6-アミノ-3-ピリジル)-N'-シクロヘキシルグアニジン

2, 5-ジアミノピリジンを用い、実施例22に準じて標記化合物の合成を行った。

やまぶき色結晶

m.p. 194-196°C

IR (KBr): 3600-3000, 2900, 2850, 2150, 1590 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.0-2.0 (10H, m), 3.4-3.8 (1H, m), 5.93 (2H, brs), 6.42 (1H, d, J=8.0Hz), 6.53 (1H, d, J=8.0Hz), 7.19 (1H, dd, J=1.0Hz, 8.0Hz), 7.70 (1H, d, J=1.0Hz), 8.30 (1H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 24.8, 25.0, 32.1, 50.4, 107.8, 117.9, 122.8, 135.6, 145.2, 158.0

【0078】実施例25

N''-シアノ-N-(6-アミノ-3-ピリジル)-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)グアニジン

1, 2, 2-トリメチルプロピルアミンを用い、実施例22に準じて標記化合物の合成を行った。

橙色結晶

m.p. 175-177°C

IR (KBr): 3600-3000, 2950, 2150, 1600 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.84 (9H, s),

1.01 (3H, d, J=6.0Hz), 3.6-3.9 (1H, m), 5.96 (2H, s), 6.10 (1H, d, J=10.0Hz), 6, 43 (1H, d, J=8.0Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.0Hz), 7.73 (1H, d, J=2.0Hz), 8.55 (1H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 15.4, 26.1, 34.7, 55.0, 107.8, 117.2, 122.6, 135.4, 145.0, 158.0, 158.6

【0079】実施例26

(a) 3-ニトロ-6-ピリジルカルボニトリル

3-ニトロ-6-プロムピリジン(5.62g, 27.7mmol)、CuCN(3.32g, 35.7mmol)及びDMF 6mlと混合し、100-110°Cで2時間反応させた。室温に冷却後、塩化メチレンを加えて攪拌後に塩化メチレンを回収した。セライト汙過後に汙液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:3)で精製し、黄色固体を得た(2.74g, 収率66%)。

(b) 3-アミノ-6-ピリジルカルボニトリル

上記(a)で得られたニトロピリジン体1.01gをジオキサン10mlに溶解し、10%パラジウム-炭素0.5gを加えて水素雰囲気下に室温で激しく攪拌した。パラジウム-炭素をセライト汙過し、エタノールで洗浄後に汙液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:3)で精製し、淡褐色固体を得た(0.71g, 収率88%)。

【0080】(c) 3-イソチオシアネート-6-ピリジルカルボニトリル

上記(b)で得られたアミノピリジン体(0.22g, 1.85mmol)をトルエン10mlに懸濁し、チオホスゲン(0.16ml, 2.1mmol)を加えて1時間還流した。トルエンを留去し塩化メチレンで抽出した画分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=4:1)で精製した(80mg, 収率27%)。

(d) N-(6-シアノ-3-ピリジル)-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア

上記(c)で得られたイソチオシアネート体(80mg, 0.5mmol)を塩化メチレン1mlに溶解し、1, 2, 2-トリメチルプロピルアミン(0.15ml, 1.12mmol)を加えて室温で数分間反応させた後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)で精製した(白色固体, 0.13g, 収率99%)。

m.p. 146.0-148.0°C

IR (KBr): 3250, 3100, 2950, 2200, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.97 (1H, s), 8.79 (1H, d, J=2.4Hz), 8.56 (1H, dd, J=8.6, 2.5Hz), 7.99 (1H, d, J=9.2Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8Hz), 4.40-4.20 (1H, m), 1.08 (3H, d, J=6.7Hz), 0.93 (9H, s)

【0081】実施例27

(a) 3-アミノ-6-ピリジンカルボキシアミド

3-アミノ-6-ピリジンカルボニトリル0.45gとメタノール-3N水酸化ナトリウム-35%過酸化水素水(2:3:1)5mlを混合し、室温で30分間攪拌後に水5mlを加えて析出固体を濾取した。水及びアセトンで洗浄後に白色固体を乾燥した(0.29g, 56%)。

(b) N-(6-カルバモイル-3-ピリジル)-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア
上記(a)で得られたカルボキシアミド体(0.37g, 27mmol)と1, 2, 2-トリメチルプロピルイソチオシアネート(1.15g, 8.03mmol)をDMF 2mlに加え、80-90℃で2晩反応させた。DMFを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム:メタノール=13:1)にて精製し、メタノール-エーテルより再結晶した(0.4g, 収率53%)。

白色固体

m.p. 197-199℃

IR (KBr): 3200, 2900, 1690, 1530cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 9.77 (1H, s), 8.74 (1H, d, J=2.3Hz), 8.32 (1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.97 (2H, d+s, J=8.4Hz), 7.82 (1H, d, J=9.2Hz), 7.51 (1H, s), 4.45-4.25 (1H, m), 1.08 (3H, d, J=6.7Hz), 0.94 (9H, s)

【0082】実施例28

(a) 3-ニトロ-6-メチルアミノピリジン
30%のメチルアミンのエタノール溶液10ml中に3-ニトロ-6-クロロピリジン(5g, 31.5mmol)を加え、室温で5分間反応後に、再結晶(クロロホルム-ヘキサン)し、目的物を得た(黄色粗結晶、収率4.92g)。

(b) 3-アミノ-6-メチルアミノピリジン
上記(a)で得られたメチルアミノ体4gのエタノール溶液40ml中に酸化白金400mgを加え、水素雰囲気下で室温、15時間反応後に、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム、次いでクロロホルム:メタノール=20:1)にて精製し、目的物を得た(茶色結晶、320mg)。

【0083】(c) N-(6-メチルアミノ-3-ピリジル)-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア

上記(b)で得られたアミノ体(300mg, 2.44mmol)のピリジン溶液1.5ml中に、1, 2, 2-トリメチルプロピルイソチオシアネート(523mg, 3.65mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、ヘキサン、エーテルで洗浄後に乾燥し目的物を得た(330mg, 収率51%)。

白色結晶

m.p. 195-197℃

IR (KBr): 3600-3000, 2950, 1620cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.85 (9H, s), 1.08 (3H, d, J=6.0Hz), 2.96 (3H, d, J=5.0Hz), 4.3-4.5 (1H, m), 4.9 (1H, brs), 5.58 (1H, d, J=6.0Hz),

6.44 (1H, d, J=9.0Hz), 7.31 (1H, dd, J=2.0Hz, 9.0Hz), 7.43 (1H, brs), 7.99 (1H, d, J=2.0Hz)

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 15.4, 26.3, 28.2, 34.4, 57.2, 106.8, 124.9, 135.3, 144.1, 157.1, 181.7

【0084】アニリン(実施例29)、エチレンジアミン(実施例30)、ヒドロキシエチルアミン(実施例31)、イミダゾール(実施例32)、ピペリジン(実施例33)を用い、実施例28に準じて下記化合物の合成を行った。

実施例29

N-(6-フェニルアミノ-3-ピリジル)-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア

m.p. 168-170℃

IR (KBr): 3500-3100, 3020, 2950, 1600, 1530cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.87 (9H, s), 1.09 (3H, d, J=6.0Hz), 4.3-4.6 (1H, m), 5.60 (1H, d, J=8.0Hz), 6.91 (1H, d, J=8.0Hz), 7.01 (1H, s), 7.3-7.5 (6H, m), 7.65 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=2.0Hz)

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 15.3, 26.3, 34.4, 57.2, 109.9, 117.6, 120.2, 127.8, 128.6, 134.9, 141.8, 142.8, 152.9, 181.4

【0085】実施例30

N-[6-(2-アミノエチル)アミノ-3-ピリジル]-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア

m.p. 138-140℃

IR (KBr): 3600-3000, 2950, 1615, 1530cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.85 (9H, s), 1.08 (3H, d, J=6.0Hz), 2.97 (2H, t, J=6.0Hz), 3.3-3.5 (2H, m), 4.3-4.6 (1H, m), 5.27 (1H, brs), 5.56 (1H, d, J=8.0Hz), 6.46 (1H, d, J=9.0Hz), 7.28 (1H, dd, J=4.0, 9.0Hz), 7.52 (1H, brs), 7.97 (1H, d, J=4.0Hz)

【0086】実施例31

N-[6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-3-ピリジル]-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア

IR (KBr): 3200, 3080, 3000, 2920, 1520, 1480, 1190cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.89 (7H, s), 1.03 (3H, d, J=6.6Hz), 3.30 (2H, t, J=5.7Hz), 3.53 (2H, t, J=5.7Hz), 4.20-4.35 (1H, m), 4.60-4.75 (1H, br), 6.48 (1H, d, J=8.8Hz), 6.48 (1H, s), 7.13 (1H, d, J=8.1Hz), 7.38 (1H, dd, J=8.8, 2.1Hz), 7.81 (1H, d, J=2.1Hz), 9.00 (1H, s)

【0087】実施例32

N-[6-(1-イミダゾリル)-3-ピリジル]-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア

IR (KBr): 3400-3200, 2900, 1610, 1180 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0.93 (9H, s), 1.07 (3H, d, J=6.7Hz), 4.25-4.40 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.73-7.77 (1H, brs), 7.75 (1H, d, J=8.7Hz), 7.90 (1H, s), 8.28 (1H, dd, J=8.7, 2.5Hz), 8.47 (1H, s), 8.50 (1H, d, J=2.5Hz), 9.60 (1H, s)

【0088】実施例33

N-(6-ヒペリジノ-3-ピリジル)-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア

m.p. 151-153 $^{\circ}\text{C}$

IR (KBr): 3600-3000, 2900, 1600, 1535 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ ppm: 0.86 (9H, s), 1.08 (3H, d, J=6.0Hz), 1.66 (6H, brs), 3.57 (4H, brs), 4.3-4.6 (1H, m), 5.63 (1H, d, J=6.0Hz), 6.67 (1H, d, J=8.0Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.53 (1H, brs), 8.05 (1H, d, J=2.0Hz)

【0089】実施例34

(a) 2-ヒドラジノ-5-ニトロピリジン

2-クロロ-5-ニトロピリジン(5g, 31.5mmol)とヒドラジン(1.74g, 34.7mmol)をジオキサン60mlに溶解し室温にて16時間攪拌した。析出した黄色粉末(m.p. 198-208 $^{\circ}\text{C}$)を濾取し、塩酸塩として目的物を得た(502mg)。

(b) 6-(2-ト-ブトキシカルボニルヒドラジノ)-3-ニトロピリジン

2-ヒドラジノ-5-ニトロピリジン塩酸塩(1g, 5.3mmol)を、ジオキサン20ml、DMF 1ml及びトリエチルアミン2.5mlの混合溶媒中に懸濁し、攪拌しながらジ-ト-ブチルジカーボネート2.4mlを加えた。2時間反応液を還流し、終了後反応液を濾過した。濾液を減圧下溶媒留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=3:2)にて精製し、黄色粉末状(m.p. 132.5-134 $^{\circ}\text{C}$)の目的物1.27gを得た。

(c) 3-アミノ-6-(2-ト-ブトキシカルボニルヒドラジノ)ピリジン

6-(2-ト-ブトキシカルボニルヒドラジノ)-3-ニトロピリジン570mgのエタノール10ml溶液に、酸化白金57mgを加えた。水素雰囲気下室温にて1時間激しく攪拌した。終了後、反応液を濾過し、濾過物をエタノールでよく洗って、濾液と洗浄液を合わせて溶媒を留去し褐色粉末状の3-アミノ-6-(2-ト-ブトキシカルボニルヒドラジノ)ピリジン502mgを得た。

【0090】(d) N-[6-(2-ト-ブトキシカルボニルヒドラジノ)-3-ピリジル]-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア

3-アミノ-6-(2-ト-ブトキシカルボニルヒドラ

ジノ)ピリジン(500mg, 2.2mmol)及び1, 2, 2-トリメチルプロピルイソチオシアネート(351mg, 2.5mmol)をピリジン10mlに溶解し室温にて16時間攪拌した。終了後、減圧下溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:3)で精製し白色粉末状(m.p. 143-146 $^{\circ}\text{C}$)の目的物を得た。

IR (KBr): 3250, 2950, 1690, 1530 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0.90 (9H, s), 1.04 (3H, d, J=6Hz), 1.42 (9H, s), 4.29 (1H, m), 6.48 (1H, d, J=8Hz), 7.28 (1H, brd), 7.58 (1H, dd, J=2Hz), 7.94 (1H, d, J=2.3Hz), 8.07 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.08 (1H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 18.4 (q), 28.1 (q), 56.0 (q), 79.1 (d), 106.6 (d), 124.7 (d), 133.0 (d), 137.6 (s), 152.3 (s), 156.2 (s), 187.9 (s)

【0091】実施例35

N-(6-ヒドラジノ-3-ピリジル)-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア

N-(6-ト-ブトキシカルボニルヒドラジノ-3-ピリジル)-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア(150mg, 0.41mmol)のエタノール(2ml)溶液に、室温にて、8.83N塩酸エタノール溶液3.5mlを加えた。室温で30分間攪拌後、氷浴中で30分間攪拌した。次いで氷浴中で30分間放置し、析出した青色粉末を濾取し、乾燥して目的物85mgを得た。

IR (KBr): 3200, 1690, 1600, 1540 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0.92 (9H, s), 1.04 (3H, d, J=6.7Hz), 3.0-4.5 (1H, br), 4.26 (1H, q, J=6.7Hz), 6.85 (1H, d, J=9Hz), 7.85 (1H, dd, J=2.1, 9.0Hz), 8.07 (1H, d, J=8.6Hz), 8.27 (1H, s), 9.1-9.5 (1H, s), 10.07 (1H, s)

【0092】実施例36

ト-ブトキシカルボニルグリシンのN-ヒドロキシスクシンイミドエステルを用い、実施例34に準じて下記化合物を得た。

(a) N-[6-(2-ト-ブトキシカルボニルグリシルヒドラジノ)-3-ピリジル]-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア

IR (KBr): 3400, 1680 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 9.75 (1H, s), 9.09 (1H, s), 8.24 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=2.1Hz), 7.57 (1H, dd, J=2.0, 8.7Hz), 7.31 (1H, d, J=9.3Hz), 7.02 (1H, t), 6.57 (1H, d, J=8.8Hz), 4.28 (1H, m), 3.62 (2H, d, J=5.9Hz), 1.39 (9H, s), 1.04 (3H, d, J=6.6Hz), 0.90 (9H, s)

(b) N-[6-(2-グリシルヒドラジノ)-3-ピリジル]-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア塩酸塩

IR (KBr) : 3400-3100, 1700 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm : 11.17 (1H, s), 10.74 (2H, s), 8.50 (1H, s), 8.47-8.39 (4H, m), 8.13 (1H, dd, J=2.1, 9.4Hz), 7.20 (1H, d, J=9.4Hz), 4.24 (1H, m), 3.86 (2H, d, J=5.3Hz), 1.05 (3H, d, J=6.7Hz), 0.93 (9H, s)
 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm : 180.71 (s), 166.78 (s), 150.16 (s), 141.16 (d), 129.47 (d), 127.87 (s), 110.87 (d), 57.39 (d), 39.50 (t), 34.28 (s), 26.34 (q), 15.18 (q)

【0093】実施例37

4-エトキシカルボニルピペラジンをを用い、実施例34に準じて下記化合物を得た。

(a) N-[6-(4-エトキシカルボニル-1-ピペラジニル)-3-ビリジル]-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア

IR (KBr) : 3200, 1690 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ ppm : 8.08 (1H, d, J=2.6Hz), 7.43 (1H, bs), 7.38 (1H, dd, J=2.6, 9.0Hz), 6.67 (1H, d, J=8.9Hz), 5.59 (1H, d, J=9.8Hz), 4.40 (1H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0Hz), 3.60 (8H, s), 1.29 (3H, t, J=7.1Hz), 1.08 (3H, d, J=6.7Hz), 0.86 (9H, s)

(b) N-[6-(4-エトキシカルボニル-1-ピペラジニル)-3-ビリジル]-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア塩酸塩

IR (KBr) : 3250, 1700 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ ppm : 10.74 (1H, bs), 9.01 (1H, d, J=9.0Hz), 7.93 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=9.1Hz), 6.95 (1H, d, J=9.6Hz), 4.35 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.1Hz), 3.75 (8H, m), 1.30 (3H, t, J=7.1Hz), 1.17 (3H, d, J=6.7Hz), 1.01 (9H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl $_3$) δ ppm : 181.24 (s), 155.04 (s), 149.04 (s), 143.45 (d), 129.86 (s), 128.22 (d), 110.09 (d), 62.00 (t), 58.45 (d), 46.71 (t), 42.54 (t), 34.55 (s), 26.47 (q), 15.29 (q), 14.54 (q)

【0094】実施例38

(a) 2-アセチルアミノ-5-ニトロビリジン

2-アミノ-5-ニトロビリジン(4.0g, 28.8mmol)のジクロロメタン(15ml)溶液に、DMAP(176mg, 31.6mmol)、トリエチルアミン(4.41ml, 31.6mmol)及びアセチルクロリド(2.16ml, 31.6mmol)を順に加え室温下1時間攪拌した。その混合懸濁液に1M炭酸カリウム水溶液を加え中和し、クロロホルムで抽出し(3回)乾燥し(硫酸マグネシウム)、溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム)に付し、クロロホルム-ヘキサンから再結晶を行い、肌色粉末の目的物(2.14g, 収率49%)を得た。

(b) 2-アセチルアミノ-5-アミノビリジン

2-アセチルアミノ-5-ニトロビリジン(1.0g, 5.52mmol)のエタノール(20ml)溶液に100mgの酸化白金を懸濁させ、水素雰囲気下、室温で1時間30分攪拌した。酸化白金をセライト濾過で除去し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルムのみからクロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、こげ茶粗結晶の目的物(170mg, 収率20%)を得た。

【0095】(c) N-(6-アセチルアミノ-3-ビリジル)-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア

2-アセチルアミノ-5-アミノビリジン(150mg, 0.99mmol)のビリジン(1.5ml)溶液に1, 2, 2-トリメチルプロピルイソチオシアネート(213mg, 1.49mmol)を滴下し、室温下22時間、50℃で5時間、更に室温下15時間攪拌した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をクロロホルム-ヘキサンより再結晶し肌色粉末の目的物(232mg, 収率79%)を得た。

m.p. 197-199℃

IR (KBr) : 3500-3000, 2950, 1670, 1590 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm : 0.92 (9H, s), 1.06 (3H, d, J=6.0Hz), 2.08 (3H, s), 4.32 (1H, m), 7.53 (1H, d, J=8.0Hz), 7.84 (1H, dd, J=1.0, 8.0Hz), 8.01 (1H, d, J=8.0Hz), 8.35 (1H, d, J=1.0Hz), 9.35 (1H, s), 10.42 (1H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm : 15.2, 23.7, 26.3, 34.3, 57.2, 112.6, 132.1, 133.2, 142.8, 148.2, 168.8, 181.0

【0096】実施例39

N-(6-ベンゾイルアミノ-3-ビリジル)-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア

ベンゾイルクロリドを用い、実施例38に準じて標記化合物を得た。

m.p. 168-170℃

IR (KBr) : 3600-3000, 2950, 1650, 1610 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ ppm : 0.87 (9H, s), 1.01 (3H, d, J=6.0Hz), 4.25 (1H, brs), 7.3-7.6 (4H, m), 7.8-8.2 (4H, m), 8.41 (1H, s), 9.36 (1H, s), 10.68 (1H, s)

【0097】2-メチルプロピルイソチオシアネート(実施例40)、1-ジメチルプロピルイソチオシアネート(実施例41)及びエキソ-2-ノルボルニルイソチオシアネート(実施例42)を用い、実施例38に準じて下記の化合物の合成を行った。

実施例40

N-(6-アミノ-3-ビリジル)-N'-(2-メチルプロピル)チオウレア

IR (KBr) : 3300, 2950, 1550, 1350, 1280 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ ppm : 0.88 (6H, d, J=6.7H

z), 1.90 (1H, d, hept, J=6.9, 6.7Hz), 3.43 (2H, dd, J=6.9, 5.7Hz), 4.70 (2H, brs), 5.73 (1H, brs), 6.55 (1H, dd, J=8.6, 0.6Hz), 7.32 (1H, dd, J=8.6, 2.6Hz), 7.49 (1H, brs), 7.97 (1H, d, J=2.6Hz)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 20.1 (q), 27.5 (d), 51.4 (t), 107.5 (d), 124.7 (s), 135.7 (d), 144.8 (d), 157.6 (s), 181.8 (s)

【0098】実施例41

N-(6-アミノ-3-ピリジル)-N'-(1,1-ジメチルプロピル)チオウレア

IR (KBr): 3180, 2950, 1630, 1530, 1250, 1190 cm^{-1}

^1H -NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.82 (3H, t, J=7.5Hz), 1.43 (6H, s), 1.90 (2H, q, J=7.5Hz), 4.76 (2H, brs), 5.56 (1H, brs), 6.54 (1H, dd, J=8.7Hz, 0.4Hz), 7.31 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.6Hz), 7.51 (1H, brs), 7.92 (1H, d, J=2.6Hz)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 8.2 (q), 26.5 (q), 32.0 (d), 55.2 (s), 107.3 (d), 125.1 (s), 135.9 (d), 144.4 (d), 157.3 (s), 180.9 (s)

【0099】実施例42

N-(6-アミノ-3-ピリジル)-N'-(エキソ-2-ノルボルニル)チオウレア

IR (KBr): 3350, 2950, 1630, 1520, 1400, 1280 cm^{-1}

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.00-1.75 (8H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 3.70-4.05 (1H, m), 5.82 (2H, brs), 6.39 (1H, d, J=8.8Hz), 7.32 (1H, dd, J=8.8, 2.5Hz), 7.40 (1H, brs), 7.74 (1H, d, J=2.5Hz), 8.77 (1H, brs)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 26.0 (t), 27.9 (t), 35.1 (t), 38.9 (t), 35.2 (d), 41.7 (d), 56.8 (d), 107.1 (d), 125.4 (s), 135.5 (d), 144.5 (d), 157.3 (s), 180.9 (s)

【0100】実施例43

(a) N-(6-アミノ-3-ピリジル)-N'-(エキソ-2-ノルボルニル)カルボジイミド

実施例42のチオウレア体(2g, 7.62mmol)の塩化メチレン-エタノール(1:1, 100ml)溶液中に酸化第二水銀(4.95g, 27.9mmol)、硫黄(0.122g, 3.81mmol)を加え、室温で3日間攪拌した。酸化第二水銀、硫化第二水銀、硫黄をセライト上で濾過し、セライトは塩化メチレンで洗浄した。濾液と洗浄液を合わせて溶媒留去し、目的物を得た(1.77g)。

(b) N-(6-アミノ-3-ピリジル)-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン
上記(a)のカルボジイミド体(1.743g, 7.63mmol)の塩化メチレン溶液20ml中にシアナミド(0.641g, 15.27mmol)

1) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン1滴を加え、室温で1日攪拌した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム-メタノール=10:1)にて精製後に再結晶(塩化メチレン-メタノール-エーテル)して目的物を得た(1.538g)。

白色粉末

m.p. 180-181°C

IR (KBr): 3300, 2900, 2150, 1585, 1490, 1375 cm^{-1}

^1H -NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.00-1.70 (8H, m), 2.10-2.25 (2H, m), 3.50-3.65 (1H, m), 5.92 (2H, brs), 6.41 (1H, d, J=8.6Hz), 6.45 (1H, d, J=5.9Hz), 7.18 (1H, dd, J=8.6, 2.6Hz), 7.70 (1H, d, J=2.6Hz), 8.44 (1H, brs)

【0101】実施例44

(a) N-[6-[3-(3-ベンジルオキシカルボニル-5-オキソ-4-オキサゾリジニル)プロピオニルアミノ]-3-ピリジル]-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン

N-(6-アミノ-3-ピリジル)-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン922mgに、3-(S)-(3-ベンジルオキシカルボニル-5-オキソ-4-オキサゾリジニル)プロピオニルクロリド(1.06g, 3.41mmol)のDMF(1ml)溶液及びトリエチルアミン0.475mlのDMF(1ml)溶液を同時にゆっくりと滴下した。滴下終了後、室温にて16時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:メタノール:クロロホルム=1:20)にて精製し、目的物(394mg, 収率21.2%)を得た。

【0102】(b) N-[6-(ベンジルオキシカルボニル- γ -L-グルタミルアミノ)-3-ピリジル]-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン

[6-[3-(3-ベンジルオキシカルボニル-5-オキソ-4-オキサゾリジニル)プロピオニルアミノ]-3-ピリジル]-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン(410mg, 0.76mmol)をTHF15mlに溶解し、室温にて攪拌しながら1N-水酸化ナトリウム溶液0.75mlを添加した。室温にて20分間攪拌し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:メタノール:クロロホルム=1:2)にて精製し、目的物(370mg, 収率92.3%)を得た。

【0103】(c) N-[6-(γ -L-グルタミルアミノ)-3-ピリジル]-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン

N-[6-(ベンジルオキシカルボニル- γ -L-グルタミルアミノ)-3-ピリジル]-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン(20mg, 0.0

375mmol)及び水酸化リチウム4mgを水1mlに加え、十分に窒素置換した後、パラジウム-炭素を加えた。次いで、水素で置換した後、水素雰囲気下、室温で2時間激しく攪拌した。反応終了後、反応液を濾過し、濾過物をよく水洗し、濾液と洗液を合わせ、1N-塩酸にて中和した後、溶媒を留去した。残渣をHPLCにて精製し、白色粉末の目的物(6mg, 収率40%)を得た。

m.p. 200-204°C

IR (KBr): 3200, 2950, 2200, 1680cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 10.7 (1H, br), 8.15 (1H, d, J=2.6Hz), 7.99 (1H, d, J=8.9Hz), 7.79 (1H, br), 7.60 (1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 3.70 (1H, br), 3.27 (1H, t, J=6.3Hz), 2.50 (2H, br), 2.21 (2H, br), 1.91 (2H, q, J=6.3Hz), 1.00-1.80 (8H, m)

【0104】実施例43で得られたN-(6-アミノ-3-ピリジル)-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン为原料として、下記実施例45から50の化合物を得た。

実施例45

N-(6-L-アラニルアミノ-3-ピリジル)-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン

白色粉末

m.p. 154.0-158.0°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 8.15 (1H, d, J=2.7Hz), 8.07 (1H, d, J=8.9Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.9, 2.7Hz), 7.02 (1H, d, J=6.5Hz), 3.55-3.75 (1H, m), 3.51 (1H, q, J=6.8Hz), 3.0-3.9 (2H, br), 2.15-2.30 (2H, m), 1.23 (3H, d, J=6.8Hz), 1.00-1.80 (8H, m)

【0105】実施例46

N-(6-エトキシカルボニルアミノ-3-ピリジル)-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)

グアニジン塩酸塩

白色粉末

m.p. 144-145°C

IR (KBr): 3200, 2950, 2200, 1740cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 10.50 (1H, s), 9.16 (1H, s), 8.17 (1H, d, J=1.4Hz), 7.74 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=6.6Hz), 4.18 (2H, q, J=7.1Hz), 3.68 (1H, m), 2.24 (2H, m), 1.72-1.07 (8H, m), 1.26 (3H, t, J=7.1Hz)

【0106】実施例47

N-(6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-ピリジル)-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン塩酸塩

白色粉末

m.p. 152-153°C

IR (KBr): 3200, 2950, 2200, 1720cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 10.76 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.21 (1H, d, J=2.5Hz), 7.82-7.71 (2H, m), 7.43 (5H, m), 7.27 (1H, d, J=6.7Hz), 5.21 (2H, s), 3.70 (1H, m), 2.23 (2H, m), 1.72-1.08 (8H, m)

【0107】実施例48

N-[6-(3-ヘキシルウレイド)-3-ピリジル]-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン

無色針状晶

m.p. 157-158°C

IR (KBr): 3400-3100, 2950, 2850, 2118, 1670, 1498cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 9.16 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.04 (1H, br), 8.00 (1H, d, J=2.5Hz), 7.49 (1H, dd, J=2.5Hz, 8.9Hz), 7.33 (1H, d, J=8.9Hz), 6.75 (1H, d, J=6.6Hz), 3.61 (1H, br s), 3.17 (2H, q, J=6.3Hz), 2.22 (2H, br), 1.55-1.70 (1H, m), 1.00-1.55 (15H, m), 0.88 (3H, t, J=6.3Hz)

【0108】実施例49

(a) N-[6-(5-メチル-2-オキソ-2H-1,3-ジオキサール-4-イルメチルアミノ)-3-ピリジル]-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン

IR (KBr): 3250, 2900, 2200, 1800, 1720cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 8.50 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=2.3Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.4, 8.7Hz), 7.04 (1H, t, J=5.7Hz), 6.51 (1H, d, J=8.7Hz), 6.52 (1H, s), 4.29 (2H, d, J=5.6Hz), 3.56 (1H, m), 2.19 (2H, m), 2.15 (3H, s), 1.66-1.04 (8H, m)

(b) N-[6-(5-メチル-2-オキソ-2H-1,3-ジオキサール-4-イルメチルアミノ)-3-ピリジル]-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン塩酸塩

淡黄色粉末

m.p. 151-152°C

IR (KBr): 3200, 2900, 2150, 1800, 1730cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 9.07 (1H, s), 8.60 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=2.2Hz), 7.78 (1H, d, J=2.0, 9.3Hz), 7.12 (1H, d, J=6.5Hz), 7.00 (1H, d, J=9.3Hz), 4.53 (2H, s), 3.65 (1H, m), 2.23 (2H, m), 2.19 (3H, s), 1.71-1.06 (8H, m)

【0110】実施例50

N-[6-(2-オキソプロピルアミノ)-3-ピリジル]-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン

薄黄色晶

m.p. 117-119°C

IR (KBr): 3500, 3350, 3200, 3000, 2950, 2150, 1720, 1590, 1610 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7.94 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=2.0, 10.0\text{Hz}$), 7.16 (1H, br s), 6.54 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.50 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.43 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 4.29 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 3.55–3.7 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.15–2.25 (2H, m), 1.0–1.9 (8H, m)

【0111】実施例51

(a) N-(6-メタンスルホニルアミノ-3-ピリジル)-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)カルボジイミド

N-(6-アミノ-3-ピリジル)-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア(1.26g, 5.29mmol)をTHF 10mlに窒素雰囲気下で溶解し、氷冷下、この溶液にトリエチルアミン7.38ml及びメタンスルホニルクロリド(0.41ml, 5.29mmol)を順次滴下した。滴下終了後、室温で1.5時間攪拌し、次いで水を加えた。反応液をクロロホルムで3回抽出し、抽出液を乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム:メタノール=100:1から10:1)で精製し、クロロホルム-エーテルから再結晶して目的物(210mg, 収率13%)を得た。

白色結晶

IR (KBr): 3600–3100, 3000, 2950, 2850, 2100 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.04 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 3.54 (1H, q, $J=6.0\text{Hz}$), 3.27 (3H, s), 1.25 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 0.92 (9H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 154.8, 145.8, 137.2, 133.0, 128.3, 113.1, 52.6, 41.5, 34.1, 26.1, 16.4

【0112】(b) N-(6-メタンスルホニルアミノ-3-ピリジル)-N'シアノ-N''-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)グアニジン

N-(6-メタンスルホニルアミノ-3-ピリジル)-

N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)カルボジイミド(121mg, 0.41mmol)のクロロホルム1ml溶液に、シアナミド(172mg, 4.1mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(711 μl , 4.1mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルムからクロロホルム:メタノール=5:1)で精製し、クロロホルム-エーテルから再結晶し、目的物(97mg, 収率72%)を得た。

白色結晶

m.p. 164–166 $^{\circ}\text{C}$

IR (KBr): 3600–3000, 2990, 2290, 2200 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.94 (1H, s), 8.11 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=2.0, 7.0\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 3.7–3.95 (1H, m), 3.27 (3H, s), 1.06 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 0.88 (9H, s)

【0113】実施例52

N-(6-メチルチオ-3-ピリジル)-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア

白色粉末

m.p. 157.0–158.0 $^{\circ}\text{C}$

IR (KBr): 3220, 2950, 1530, 1465, 1140 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 8.36 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.83 (1H, brs), 7.41 (1H, dd, $J=8.7, 2.5\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=8.7, 0.5\text{Hz}$), 5.60–5.85 (1H, brd), 4.25–4.55 (1H, m), 2.58 (3H, s), 1.11 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 0.89 (9H, s)

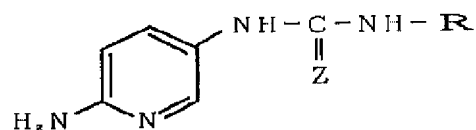
【0114】実施例53～83

実施例38の方法、並びに実施例1又は22の方法に準じて、表2に示される化合物を合成した。得られた化合物の性状を表2に示す。なお、表2の化合物(R)の欄において「*」マークは結合位置を示す(以下、同様)。

【0115】

【表2】

表2



(A) Z = S

実施例 番 号	化合物 (R)	融点(℃)	性 状	比旋光度 $[\alpha]_D$ (濃度、溶媒)
53		178-180	赤褐色結晶	$[\alpha]^{20}_D = +16.7$ (c 0.2, MeOH)
54		174-180	淡桃色結晶	
55 (塩酸塩)		測定不能	淡茶色 アモルファス	
56		174-175.5	淡桃色結晶	
57		173-174	淡桃色結晶	

【0116】実施例84

N-(6-アミノピリジン-1-オキシド-3-イル)-N'-シアノ-N''-(1,2,2-トリメチルプロピル)グアニジン

N-(6-アミノ-3-ピリジル)-N'-シアノ-N''-(1,2,2-トリメチルプロピル)グアニジン (1.757g, 6.749mmol) を塩化メチレン-メタノール混合溶媒(4:1, 25ml)に溶解し、氷冷下、m-クロロ過安息香酸(1.664g, 純度70%, 6.749mmol)を少しずつ加えた。氷冷下、2時間攪拌し、亜硫酸ナトリウム50mgを加え、10分間攪拌した。次いで、10%炭酸カリウム水溶液30ml

を加え、クロロホルムで抽出し、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、さらにメタノール-塩化メチレン-エーテルから再結晶して、目的物(1.459g, 収率78.2%)を得た。

淡褐色粉末

m.p. 141.0-146.0℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 8.78 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=2.2Hz), 6.98 (1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 6.77 (2H, s), 6.77 (1H, d, J=8.8Hz), 6.61 (1H, d, J=9.2Hz), 3.65-3.90 (1H, m), 1.01 (3

H, d, J=6.8Hz), 0.85 (9H, s)

【0117】実施例84と同様にして、下記化合物を得た。

実施例85

N-(6-アミノピリジン-1-オキシド-3-イル)
-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)

グアニジン

白色粉末

m.p. 156.0-160.0°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 8.66 (1H, s),

7.90 (1H, d, J=2.2Hz), 6.98 (1H, dd, J=8.9, 2.2Hz), 6.75 (1H, brs), 6.75 (1H, d, J=8.9Hz), 6.75 (2H, s), 3.45-3.65 (1H, m), 2.10-2.25 (2H, m), 1.00-1.70 (8H, m)

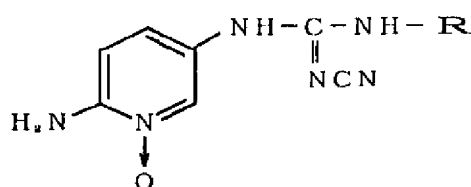
【0118】実施例86~88

実施例84と同様にして、表3に示される化合物を得た。

【0119】

【表3】

表3



実施例 番 号	化合物 (R)	融点(℃)	性 状
86		231-232 (分解)	乳白色粉末
87		155-161 (分解)	淡黄色 綿状結晶
88	-C(CH ₃) ₃	231-232	白色粉末

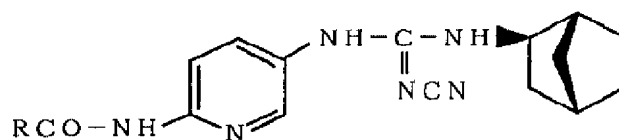
【0120】実施例89~92

実施例44と同様にして、表4に示される化合物を得た。

【0121】

【表4】

表 4



実施例 番 号	化合物 (R)	融点(℃)	性 状
89	NH_2CH_2-	210-211 (分解)	無色板状結晶
90		123-126	
91	$(\text{CH}_2)_x\text{CH}(\text{NH}_2)-$	114-116	
92	$\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)-$	測定不能 (吸湿性)	淡黄色固体

【0122】薬理試験

本発明の化合物の有用性を示すために、代表的な化合物の薬理試験結果を以下に示す。

(A) 血圧降下作用

試験方法

体重300gの雄性ウィスター系ラットを用いた。ペントバルビタールナトリウム塩50mg/Kg i.p.にて麻酔したラッ

トを背面に固定し、血圧測定用に左総頸動脈よりポリエチレンカテーテルを挿入した。血圧及び心拍数は圧トランスデューサーとタコメーターを介してポリグラフ上に連続記録した。薬剤は尾静脈内に留置した翼状針よりボース投与した。

【0123】試験結果

試験結果を表5に示す。

表5

試験化合物 (実施例番号)	投与量 (mg/Kg)	最大効果(%)	
		拡張期圧	収縮期圧
7	3	73	59
24	3	71	52

【0124】(B)ラット摘出門脈の自律収縮に及ぼす作用

試験方法

体重300gの雄性ウィスター系ラットを後頭部打撲により屠殺し、門脈を摘出した。摘出した門脈は縦に切り、たんざく状の切片標本を作製した(約1cm)。37℃マグナス槽内で混合ガス(95%O₂, 5%CO₂)を通気したLocke液中に、0.5gの負荷を懸けて門脈標本を懸垂し、収縮張力の変化をトランスデューサーを介して、熱ペン式レコーダーに記録した。門脈標本は、このようにして約30分間律動させ、律動が安定したら薬物を累積添加した。薬物により門脈の自動律動が消失した標本に対して、カリウムチャンネル・ブロッカーであるグリベンクラミドを10⁻⁶～10⁻⁵M、又は3,4-ジアミノピリジンを10⁻⁴～10⁻³Mの濃度で添加し、自律収縮の回復を検討した。

【0125】試験結果

試験結果を表6に示す。

表6

試験化合物 (実施例番号)	IC ₁₀₀ (μM)
7	10
24	1

【0126】試験化合物は、表6に示すIC₁₀₀濃度でラット門脈の自律収縮を消失させた。自律収縮は、この標本にグリベンクラミド10⁻⁶M又は3,4-ジアミノピリジンを10⁻³Mを添加することで回復した。

表2 (続き)

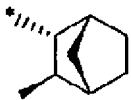
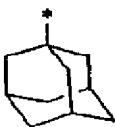
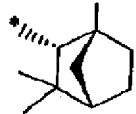
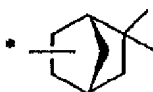
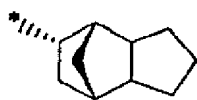

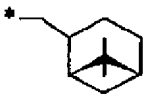
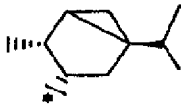
58		138~140	白色結晶	
59		165~167	淡針状結晶	
60		112~114	灰色結晶	$[\alpha]^{25}_D = +15.5$ (c 0.2, MeOH)
61		152~154.5	淡褐色結晶	
62		153~154	無色透明 プリズム晶	
63		188~189	赤褐色結晶	
64		178~180	茶色結晶	$[\alpha]^{25}_D = -2.7$ (c 0.3, MeOH)
65 (増酸塩)		190(dec.)	茶色結晶	$[\alpha]^{25}_D = +7.0$ (c 0.2, MeOH)

表2 (続き)

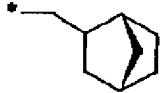
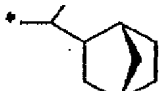
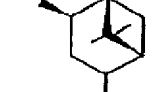
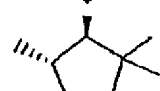
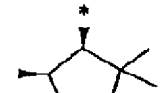
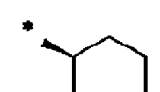
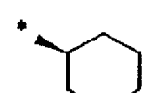
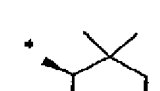
66 (地酸塩)		153~154	淡茶色粉末	
67		182~184	赤褐色結晶	
68 (地酸塩)		206~207	茶褐色結晶	
69		187~188	灰褐色結晶	
70		171~172	桃色針状結晶	
71		142~143	淡茶色 板状結晶	
72		168~169	無色板状結晶	
73		90~92	紫色 アモルファス	

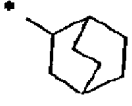
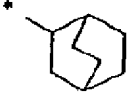
表2 (続き)

74		109~110	紫色 アモルファス	
75		166~168	藤色結晶	
76 (シス体)		176~177.5	茶色針状結晶	
77 (トランス体)		194~196	白色粉末	

(B) $Z = \text{NCN}$

実施例 番号	化合物 (R)	融点(℃)	性 状	比旋光度 $[\alpha]_D$ (濃度、溶媒)
78		188~190	白色針状結晶	
79		189~190	無色針状結晶	

表2 (続き)

80		208.5-210	無色針状結晶	
81 (塩酸塩)		220-225 (分解)	白色粉末	
82	$-C(CH_3)_3$	220-221	薄赤色結晶	
83 (塩酸塩)	$-C(CH_3)_3$	213-217	白色結晶	

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	片内整理番号	F I	技術表示箇所
C O 7 D 213/89				
401/04	2 3 3	8829-4C		
401/12	2 0 7	8829-4C		
// A 6 1 K 31/44	A B R	7252-4C		
	A B U			
31/495	A B S	7252-4C		
(C O 7 D 401/04				
213:00				
233:00)				
(C O 7 D 401/12				
207:00				
213:00)				
(72)発明者 岡田 剛宏			(72)発明者 深谷 力	
枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社			枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社	
ミドリ十字中央研究所内			ミドリ十字中央研究所内	
(72)発明者 坂下 弘			(72)発明者 中村 憲史	
枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社			枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社	
ミドリ十字中央研究所内			ミドリ十字中央研究所内	
(72)発明者 榮楽 深雪			(72)発明者 杉浦 正典	
枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社			枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社	
ミドリ十字中央研究所内			ミドリ十字中央研究所内	

(72)発明者 松野 純男
枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社
ミドリ十字中央研究所内

(72)発明者 合田 真貴
枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社
ミドリ十字中央研究所内

(72)発明者 戒 一
枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社
ミドリ十字中央研究所内

(72)発明者 内田 康美
千葉県市川市大野3-1739-8